证

明

REC'D 2 1 MAY 2003

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2002 04 23

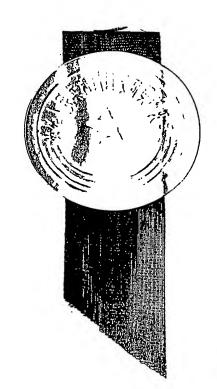
申 请 号: 02 1 09532.9

申请类别: 发明

发明创造名称: 一种治疗心脑血管和眼底病的中药针剂及其制备方法

申 请 人: 张瑞香

发明人或设计人: 瓮林祥; 刘丹; 孙红卫; 张瑞香



PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国 国家知识产权局局长 五季川

2003 年 4 月 25 日

BEST AVAILABLE COPY

- 1、一种治疗心脑血管病和眼底病的中药针剂,其特征在于针剂为碟脉灵冻干粉针剂,冻干粉针剂中黄酮与腺苷的含量比为5mg: 15ug 或5mg: 30ug。
- 2、一种权利要求1中药针剂的制备方法,其特征是:取洁净的苦碟子加25~30倍量水煎煮3小时,粗滤,微滤,滤液浓缩至每1ml相当于原生药 0.5g;将浓缩的煎煮液冷却至40℃以下,在搅拌下加入10%的氧化钙乳调pH10~11,过滤,沉淀物称重;将沉淀物悬浮于5.3倍乙醇中,加入浓度为25%的硫酸溶液调pH3~4,再充分搅拌过滤;将滤液中加入40% 氢氧化钠溶液,调pH至7~7.5,过滤,从滤液中回收乙醇并挥尽乙醇,加注射用水制成每1ml相当原生药4g;置于-8℃以下冷藏12小时,过滤;加0.1~0.2%活性炭煮沸15分钟,再于-5℃下放置24小时以上,过滤,调pH7.0~7.5 再用纸板、垂熔漏斗、微孔滤膜(孔径0.45mm)过滤,灌封,灭菌(115℃30分钟),制成提取物;取上述提取物加入稳定剂、或再加入支持剂,搅拌使之完全溶解,再加入针用活性炭处理,过滤,得无热源澄明溶液,分装于西林瓶或安瓿中,于-40~-60℃预冻1~3小时,随后抽真空(真空度为1~20pa),升温干燥,最终温度为25~40℃、干燥20~40小时,即可制成碟脉灵冻干粉针剂制品。
- 、 3、根据权利要求2所述的制备方法, 其特征在于所说的稳定剂是 乙二胺四乙酸二钠、柠檬酸(钠)、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫 酸钠、硫代硫酸钠、维生素C或氮气。
- 4、根据权力要求2所述的制备工艺,其特征在于所说的支持剂是 甘露醇、右旋糖苷、乳糖或葡萄糖。
- 5、根据权利要求2或3所述的制备方法,其特征在于加入的稳定 剂为一种或两种以上的混合物。
- 6、根据权利要求2或4所述的制备方法,其特征在于加入的支持剂为一种、或两种以上的混合物。

BEST AVAILABLE COPY
ST AVAILABLE COPY

一种治疗心脑血管和眼底病的中药针剂及其制备方法

技术领域:

本发明涉及一种中药针剂及其制备方法, 更具体地说是涉及一种 碟脉灵冻干粉针剂及其制备方法, 适合于治疗心脑血管病和眼底病。

背景技术:

目前,治疗心脑血管病和眼底病的中药针剂有碟脉灵注射剂,临 床所用碟脉灵注射剂为棕黄色澄明液体,来源于菊科植物苦碟子(抱 茎苦荬菜Ixeris Sonchifolia Hance),以全草为原料提取制成静脉 注射液, 其主要的药用成分为黄酮和腺苷。由于苦碟子中所含的植物 腺苷与黄酮共存, 所以对于心脑血管疾病的治疗具有非常显著的互补 性,并通过药效学和临床得到证实。碟脉灵注射剂的药理作用是:1. 增加冠脉流量、降低心脏血管阻力、抗心肌梗塞、增加侧枝循环、降 低心肌耗氧、改善心脏微循环,应用于冠心病、心绞痛、胸闷气短、 心肌梗塞治疗。2. 降低血小板聚集功能、增加纤维蛋白溶解酶活性、 抑制血栓形成、降低血浆血清粘度、增加红细胞电泳速度、降低脑血 管阻力、增加脑血容量、促进神经功能恢复, 应用于脑梗塞(脑血栓 形成)治疗。3. 改善细菌所致微循环障碍、改善高分子右旋糖酐所致 全身微循环障碍、改善眼底微循环、扩张眼底动脉血管,应用于治疗 眼底病,如中心视网膜炎、视神经萎缩、视网膜色素变性等病的治疗。 但是, 碟脉灵注射剂稳定性能差、储存时间短, 用高效液相色谱法和 衍生化法测定腺苷和黄酮的含量, 在水针剂完成前和完成后腺苷由 15. Oug/ml降为6. 7ug/ml, 黄酮由0. 25mg/ml降为0. 169mg/ml, 分别损 失投药量的 55.3% 和 32.4%, 6个月后腺苷为 6.5ug/ml, 黄酮 0.133mg/ml; 还可以通过取黄酮和腺苷含量分别为5.07mg/ml、 24. 37ug/ml的碟脉灵注射液置于80℃烘箱中进行加速破坏10天检验, 然后再测定黄酮和腺苷含量,这时,则黄酮和腺苷含量只剩下 3.16mg/ml、12.18ug/ml(表1),由于黄酮与腺苷两种有效成份在生产和存储中的大量损失,严重影响了药品的治疗效果。同时,碟脉灵注射液溶液的色泽变化明显,由原料提取物配制成水针剂的过程中用紫外分光光度计在400nm 处测试吸收度,其值由灭菌前的0.338变为灭菌后的0.423,放置6个月变为0.443,色泽加深;还有制剂的高效液相图谱相似度差,相同原料所制的提取物配制的不同批号的水针剂,其高效液相图谱存在较大差异。随机抽样市售同类水针剂的稳定性情况(批号20000303,20000503,20010120)黄酮含量分别为0.27mg/ml、0.51mg/ml、0.30mg/ml,腺苷含量1.11ug/ml、0.147ug/ml、0.00ug/ml;综上所述,碟脉灵水针剂易受制作、储存等诸多因素的影响,很难控制水针剂的产品质量,大大影响了碟脉灵注射剂的治疗

发明内容:

效果。

本发明的目的是提供一种治疗心脑血管和眼底病的中药针剂及 其制备方法,它不仅能克服碟脉灵注射液水针剂存在的不足,而且产 品质量稳定易于控制、腺苷及黄酮的成份不易损失、保证了临床用药 的安全、有效,有利于产品储存。

本发明的目的是这样实现的,一种治疗心脑血管病和眼底病的中药针剂,其特征在于针剂为碟脉灵冻干粉针剂,冻干粉针剂中黄酮与腺苷的含量比为5mg: 15ug或5mg: 30ug。

本发明中药针剂的制备方法是: 取洁净的苦碟子加25~30倍量水煎煮3小时,粗滤,微滤,浓缩至每1ml相当于原生药 0.5g; 将浓缩的煎煮液冷却至40℃以下,在搅拌下加入10%的氧化钙乳调pH10~11,过滤,沉淀物称重;将上述沉淀物悬浮于5.3倍乙醇中,加入浓度为25%的硫酸溶液调pH3~4,再充分搅拌过滤;将滤液中加入40% 氢氧化钠溶液,调pH至7~7.5,过滤,从滤液中回收乙醇并挥尽乙醇,加注射用水制成每1ml相当原生药4g;置于-8℃以下冷藏12小时,过滤;加0.1~0.2%活性炭煮沸15分钟,再于-5℃下放置24小时以上,过滤,

1

调pH7.0~7.5,再用纸板、垂熔漏斗、微孔滤膜(孔径0.45um)过滤,灌封,灭菌(115℃30分钟),制成提取物;取上述提取物加入稳定剂、或再加入支持剂,搅拌使之完全溶解,再加入针用活性炭处理,过滤,得无热源澄明溶液,分装于西林瓶或安瓿中,于-40~-60℃预冻1~3小时,随后抽真空(真空度为1~20pa),升温干燥,最终温度为25~40℃、干燥20~40小时,即可制成碟脉灵冻干粉针剂制品。

本发明的优点是,由于将含有黄酮和腺苷的苦碟子中草药制成了碟脉灵冻干粉针剂,不仅克服了上述碟脉灵注射液水针剂存在的产品质量不稳定、腺苷及黄酮易损失的缺点,而且实现了产品质量易于控制,腺苷及黄酮成份不易损失,保证了临床用药的安全、有效,有利于产品储存。

具体实施方式:

实施例一:

取洁净的苦碟子(抱茎苦荬菜)1kg置入煎煮锅内,加25~30倍量水煎煮3小时,粗滤,微滤,置于浓缩罐中进行浓缩处理至每1ml相当于原生药 0.5g;将浓缩液放冷至39℃,搅拌、加含量为10%的氧化钙乳调pH至10,过滤,取沉淀物称重,再放入沉淀物重量的5.3倍的乙醇中悬浮,再加入浓度为25%硫酸溶液调节pH至3;充分搅拌过滤,再向滤液中加入含量为40% 氢氧化钠溶液,调pH至7,过滤,滤液回收乙醇并挥尽乙醇,加注射用水使每1ml相当原生药4g,置-9℃冷藏12小时,过滤,加0.1%活性炭煮沸15分钟,再于-5℃下放置24小时,过滤,调pH至7,再用纸板、垂熔漏斗、微孔滤膜(孔径0.45um)过滤,灌封,灭菌(115℃30分钟),制成提取物;取上述提取物加入0.05%的乙二胺四乙酸二钠或柠檬酸钠稳定剂,搅拌使之完全溶解,再加入0.1%针用活性炭处理,过滤,得无热源澄明溶液,分装于西林瓶或安瓿中,每支2ml,于-40℃预冻3小时,随后抽真空(真空度为15pa),升温干燥,最终温度为25℃、干燥20小时,即可制成碟脉灵冻干粉针剂制品。



取洁净的苦碟子(抱茎苦荬菜)1kg置入煎煮锅内,加25~30倍量水煎煮3小时,粗滤,微滤,置于浓缩罐中进行浓缩处理至每1ml相当于原生药 0.5g;将浓缩液放冷至35℃,搅拌、加含量为10%的氧化钙乳调至pH10,过滤,将沉淀物称重,再放入沉淀物重量的5.3倍的乙醇中悬浮,再加入浓度为25%硫酸溶液调节至pH3.5;充分搅拌过滤,再向滤液中加入含量为40% 氢氧化钠溶液,调pH至7.3,过滤,滤液回收乙醇并挥尽乙醇,加注射用水使成每1ml相当原生药4g,置-10℃冷藏12小时,过滤,加0.12%活性炭煮沸15分钟,再于-5℃下放置25小时,过滤,调pH至7.2,再用纸板、垂熔漏斗、微孔滤膜(孔径0.45m)过滤,灌封,灭菌(115℃30分钟),制成提取物;取上述提取物加入0.1%的亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠稳定剂或其混合物、3%的甘露醇支持剂,搅拌使之完全溶解,再加入0.05%针用活性炭处理,过滤,得无热源澄明溶液,分装于西林瓶或安瓿中,每支3ml,于-45℃预冻2.5小时,随后抽真空(真空度为18pa),升温干燥,最终温度为30℃、干燥30小时,即可制成碟脉灵冻干粉针剂制品。

实施例三:

取洁净的苦碟子(抱茎苦荬菜)1kg置入煎煮锅内,加25~30倍量水煎煮3小时,粗滤,微滤,置于浓缩罐中进行浓缩处理至每1ml相当于原生药 0.5g; 将浓缩液放冷至20℃,搅拌、加含量为10%的氧化钙乳调pH至10.5,放置12小时,滤出沉淀物,将沉淀物称重,再放入沉淀物重量的5.3倍的乙醇中悬浮,再加入浓度为25%硫酸溶液调节pH至4; 充分搅拌过滤,再向滤液中加入含量为40% 氢氧化钠溶液,调pH至7,过滤,滤液回收乙醇并挥尽乙醇,加注射用水使成每1ml相当原生药4g,置-11℃冷藏12小时,过滤,加0.15%活性炭煮沸15分钟,再于-5℃下放置24小时,过滤,调pH至7.4,再用纸板、垂熔漏斗、微孔滤膜(孔径0.45mm)过滤,灌封,灭菌(115℃30分钟),制成提取物;取上述提取物加入0.05%的稳定剂亚硫酸钠或维生素C或其混合物、或充氮气,再加入3%的右旋糖苷支持剂,搅拌使之完全溶解,

加0.05%针用活性炭处理,过滤,得无热源澄明溶液,分装于西林瓶或安瓿中,每支1ml,于-50℃预冻2小时,随后抽真空(真空度为10pa),升温干燥,最终温度为35℃干燥25小时,即可制成碟脉灵冻干粉针剂制品。

实施例四:

取洁净的苦碟子(抱茎苦荬菜)1kg置入煎煮锅内,加25~30倍量水煎煮3小时,粗滤,微滤,置于浓缩罐中进行浓缩处理至每1ml相当于原生药 0.5g;将浓缩液放冷至10℃,搅拌、加含量为10%的氧化钙乳调pH至11,过滤,将沉淀物称重,放入沉淀物重量的5.3倍的乙醇中悬浮,加入浓度为25%硫酸溶液调节pH至3;充分搅拌过滤,再向滤液中加入含量为40% 氢氧化钠溶液,调pH至7,过滤,滤液回收乙醇并挥尽乙醇,加注射用水使成每1ml相当原生药4g,置-12℃冷藏12小时,过滤,加0.2%活性炭煮沸15分钟,再于-5℃下放置24小时,过滤,调pH7.5,再用纸板,垂熔漏斗,微孔滤膜(孔径0.45m)过滤,灌封,灭菌(115℃30分钟),制成提取物;取上述提取物加入0.02%硫代硫酸钠稳定剂和加入支持剂5%的乳糖或葡萄糖或其混合物,搅拌使之完全溶解,加0.01%针用活性炭处理,过滤,得无热源澄明溶液,分装于西林瓶或安瓿中,每支4ml或5ml,于-60℃预冻1小时,随后抽真空(真空度为20pa),升温干燥,最终温度为40℃干燥40小时,即可制成碟脉灵冻干粉针剂制品。

表1是冻干粉针剂与注射液内的黄酮和腺苷含量对高热的稳定性 试验对照表:

序号	剂型	黄酮 (试验前)	黄酮(试验后)	腺苷(试验前)	腺苷(试验后)	外观
		(mg/ml)	(mg/ml)	(ug/ml)	(ug/ml)	
1	冻干粉针	5. 07	5. 03	24. 37	23. 88	加水溶解后
						呈黄棕色
2	注射液	5. 07	3, 16	24. 37	12. 18	呈深棕黄色



取碟脉灵冻干粉针剂配制成黄酮和腺苷含量分别为5.07mg/m1、24.37ug/m1的碟脉灵冻干粉针剂注射液,置于80℃烘箱中进行加速破坏10天试验,然后再测定黄酮和腺苷含量,这时,则黄酮和腺苷含量分别为5.03mg/m1、23.88ug/m1,黄酮与腺苷的含量几乎未发生改变。而注射液却降至原含量的62.33%和49.99%。

临床使用时,根据患者病情的要求,可取不同规格的碟脉灵冻干粉针剂加入注射用水溶解,然后加入250m1氯化钠注射液或葡萄糖注射液中,进行静脉点滴。